

ENIGMA URTIKARIJE U DJEČJOJ DOBI

SLOBODNA MURAT-SUŠIĆ¹, KARMELA HUSAR¹, LENA KOTRULJA², NEIRA PUIZINA-IVIĆ³, MIHAEL SKERLEV¹

Urtikarija predstavlja učestalu bolest, naročito u dječjoj dobi. Razlikovati treba akutnu i kroničnu spontanu urtikariju od fizičkih i drugih tipova urtikarije, čiji je tijek u pravilu kroničan. U djece s akutnom urtikarijom važno je isključiti infekciju, naročito onu uzrokovanu piogenim streptokokom. Hrana i lijekovi rjeđi su etiološki čimbenici nastanka urtikarija. U slučaju spontane kronične urtikarije nužna je detaljnija dijagnostička obrada. Anamneza i detaljan fizikalni pregled u bolesnika s urtikarijom važni su u diferenciranju fizikalnih urtikarija, a nerijetko i otkrivanju okidača simptoma u pojedinog bolesnika. U liječenju je uz eliminaciju uzroka bolesti, u slučajevima gdje je on utvrđen, najvažnija primjena nesesdirajućih H1-antihistaminika. Važeće preporuke u liječenju odraslih bolesnika s urtikarijom sugeriraju i četverostruko povećanje doze antihistaminika, ako je to nužno. U djece se također preporučuje dozu antihistaminika po potrebi povišiti, dok ostala terapija ostaje rezervirana samo za bolesnike čiji se simptomi na navedeno liječenje ne smiruju.

Deskriptori: URTIKARIJA, PIOGENI STREPTOKOK, ANTIHISTAMINIK

UVOD

Urtikarija predstavlja učestalu bolest, a epidemiološki podaci ukazuju da se javlja u oko 15-25% ljudi barem jednom tijekom života (1). Pozitivna osobna i obiteljska anamneza za atopiju povezana je s većom učestalošću urtikarije u dječjoj dobi (1, 2). Urtika se tipično sastoji od centralnog otoka na koži različitog promjera, koji može biti ružičaste ili blijede boje, okruženog crvenilom, udruženog sa svrbežom te ponekad osjećajem pečenja. Svrbež je obično izraženiji noću, a promjene dijete češće trlja nego grebe tako da se ekzorijacije rijetko registri-
raju. Karakteristično je da urtike brzo

nastaju te brzo, unutar 1-24 sata, nestaju s površine kože. Angioedem, koji je često pridružen pojavi urtika, očituje se naglim otokom donjeg dermisa i subkutisa, nerijetko je popraćen bolnosti ili pečenjem, a ne svrbežom. Promjenama su često zahvaćene sluznice. Najčešće je angioedem smješten na licu, usnicama, spolovilu te šakama i stopalima. Regresija angioedema je značajno sporija od urtika, te otok traje i do 72 sata (3).

Urtikarija i angioedem posljedica su degranulacije mastocita i bazofila uz oslobađanje upalnih medijatora, najčešće histamina, koji djeluje na H1 receptore smještene na endotelnim stanicama i senzornim živcima. To uzrokuje reverzibilnu vazodilataciju i povećanu propusnost krvnih žila. Ovisno o dubini reakcije nastaje urtika ili angioedem. U histološkom nalazu biopsata urtike vidi se edem gornjeg i srednjeg dermisa s dilatacijom postkapilarnih venula i limfnih žila u gornjem dermisu. U angioedemu istovjetne promjene nalaze se u donjem dijelu dermisa i u subkutisu.

U koži zahvaćenoj urtikama nalazi se i perivaskularni infiltrat različitog intenziteta, kojeg čine neutrofili i/ili eozino-

nofili, makrofazi i T stanice, a mogu se u povećanom broju naći i mastociti (4). Spektar kliničke prezentacije različitih urtikarija značajno varira, a nerijetko u istog bolesnika mogu se istovremeno pojaviti i više tipova urtikarije. Na Tablici 1 prikazana je podjela urtikarija.

Urticaria pigmentosa, obiteljska urtikarija na hladnoću te hereditarni ili stečeni deficit inhibitora C1 esterase nisu više klasificirani u urtikarije (4). U dječjoj dobi svakako je za spomenuti i tzv. papularnu urtikariju koja predstavlja hipersenzitivnu reakciju na ubode insekata. Promjene se očituju pruritičkim papulama koje su često grupirane, a karakteristična je i sezonska pojava simptoma.

Posebni podoblik akutne urtikarije u djece karakteriziran je iznenadnom pojavom anularnih, prstenastih, policikličkih urtika uz često prisutan angioedem lica, šaka i stopala. Neki autori ovaj podoblik urtikarije u djece nazivaju "urticaria multiforme", a promjene treba razlikovati od multiformnog eritema i serumske bolesti (5).

¹Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

²Klinika za kožne i spolne bolesti Klinički bolnički Centar "Sestre Milosrdnice"

³Klinika za kožne i spolne bolesti Kliničkog bolničkog centra Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:

Prim. mr. sc. Slobodna Murat-Sušić, dr. med.

Klinika za kožne i spolne bolesti

Klinički bolnički centar i Medicinski fakultet

Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 4

E-mail: slosusic@vef.hr

Tablica 1.
Podjela urtikarija (4)
Table 1
Classification of urticaria subtypes (4)

Spontane urtikarije	Akutna spontana urtikarija
	Kronična spontana urtikarija
Fizikalne urtikarije	Urtikarija izazvana hladnoćom
	Urtikarija izazvana pritiskom
	Urtikarija izazvana toplotinom
	Solarna urtikarija
	Dermografizam
Drugi tipovi urtikarije	Urtikarija izazvana vodom
	Kolinergična urtikarija
	Kontaktna urtikarija
	Fizičkim naporom izazvana anafilaksija/urtikarija

AKUTNA (SPONTANA)
URTIKARIJA

Dijagnoza akutne urtikarije (AU) postavlja se na temelju kliničke slike pojave urtika koje ne izbijaju dulje od 6 tjedana (4). Radi se o učestaloj bolesti u djece koja je česta u kazuistici hitnih ambulanta. U akutnoj urtikariji osim kožnih promjena, u oko polovice su bolesnika pridruženi i drugi simptomi, najčešće respiratorni i gastrointestinalni (1). Prisustvo gastrointestinalnih simptoma u bolesnika s urtikarijom povezana je s duljim trajanjem bolesti (1, 6). Najčešći etiološki čimbenici u nastanku akutne urtikarije u djece su infekcije, hrana i lijekovi, ali je i značajan broj onih u kojih se etiološki čimbenik ne može utvrditi, te tada govorimo o idiopatskoj AU (7).

Infekcije se kao etiološki čimbenik dijagnosticiraju u oko 40-50% akutnih urtikarija u djece (1, 2, 8, 9). Najčešće su infekcije gornjih dišnih putova, te gastrointestinalnog, a u nekim istraživanjima značajan je i broj infekcije mokraćnog sustava (7, 8). Prema nekim studijama infekcije gornjih dišnih putova utvrđene su u oko 50% bolesnika s akutnom urtikarijom (10). Virusi predstavljaju najčešće etiološke čimbenike akutnih urtikarija u djece (11). Sezonske varijacije u pojavnosti AU povezane su s pikovima pojavnosti infekcija uvjetovanih virusi-

ma influence, adeno, respiratornim sincicijskim virusom, virusima parainfluence i rinovirusima tijekom zimskih mjeseci, kao i coxsackie, corona i adeno virusima tijekom ljetnih mjeseci (12).

U djece s urtikarijom važno je, ako simptomi na to upućuju, isključiti infekciju s beta hemolitičkim streptokokom grupe A, te provesti odgovarajuće liječenje. U jednom je istraživanju utvrđeno da je akutna urtikarija nastala u 13 od 32 bolesnika (40,6%) s infekcijom ovim mikroorganizmom (13). Još jedan primjer infekcije koju treba isključiti te provesti liječenje je infekcija uzrokovana s *Mycoplasma pneumoniae* (11, 14). Drugi po učestalosti etiološki čimbenik nastanka akutne urtikarije u djece je hrana. Učestalost varira u različitim istraživanjima i kreće se od 11 do 62% (15). U dojenčadi i male djece najčešće namirnice koje dovede do pojave urtikarije su jaja, kravlje mlijeko, soja, kiki-riki i pšenica, a u starije djece kiki-riki i morski plodovi (16).

Od lijekova svakako treba spomenuti nesteroidne antireumatike, te antibiotike kao češće dijagnosticirane okidače urtikarije. Tijekom infekcija djeca često dobivaju navedene lijekove ili sirupe za kašalj, te je ponekad teško procijeniti da li je lijek ili infekt etiološki čimbenik urtikarije. U jednom istraživanju utvrđeno je da su razlog urtikarije nerijetko i

različiti dodaci (umjetne arome, boje te konzervansi) u antibiotskim sirupima (17, 18). Još jedan mogući razlog nastanka akutne urtikarije je reakcija na kontrastna sredstva. Učestalost nije visoka, a prema jednom istraživanju alergijske reakcije, najčešće u vidu urtikarije registrirane su u 0,18% od 11306 djece koja su primila nisko-osmolarno, jodirano kontrastno sredstvo (19). Nastanak urtikarije uzrokovan virusnim ili bakterijskim infekcijama vjerojatno je posljedica aktivacije komplementa, za razliku od medikamentima i hranom uvjetovane urtikarije koja je najčešće posredovana IgE protutijelima. Urtikarija uvjetovana nesteroidnim protuupalnim lijekovima te aspirinom vjerojatno je posljedica abnormalnosti metabolizma arahidonske kiseline u domaćina.

U jednom istraživanju provedenom na uzorku od 1120 djece s akutnom urtikarijom analizirani su prediktivni čimbenici trajanja prve urtikarije u djece (15). Autori su utvrdili da je pozitivna osobna anamneza u smislu atopijskih bolesti, naročito atopijskog dermatitisa, bila najznačajniji prediktivni čimbenik za dulje trajanje urtikarije. Urtikarija je nadalje značajno dulje trajala ako je trigger bio inhalacijski alergen te u slučaju idiopatske urtikarije i urtikarije provocirane infektom. Dojenčad i adolescenti imali su urtikariju kraćeg trajanja u usporedbi s djecom predškolske i školske dobi.

KRONIČNA (SPONTANA)
URTIKARIJA

Pojava urtika svakodnevno ili gotovo svakodnevno u trajanju od 6 tjedana i dulje definira se kao kronična urtikarija (KU). Kronična je urtikarija u djece rijetka, a procjenjuje se da zahvaća 0,1-3% djece (20). Kronične infekcije kao što su dentalni apscesi, sinusitis, infekcije urinarnog trakta i druge uzrokovane različitim virusima, bakterijama i parazitima nužno je liječiti, ali učestalost i važnost takvih infekcija u djece s kroničnom urtikarijom jako varira prema literaturnim podacima. Nema opravdanja za opsežnim dijagnostičkim postupcima ako anamneza ne upućuje na moguću infekciju.

Uloga *Helicobacter pylori* često se spominje kao mogući uzrok KU ali je njegova uloga u nastanku KU u djece

bez simptoma koje upućuju na gastritis malo vjerojatna (21). Infekcija s *H. pylori* možda inducira proizvodnju IgE protutijela ili uzrokuje upalu gastrointestinalnog sustava čime je olakšana apsorbcija alergena. Ranije je često opisivana povezanost KU s intestinalnom infekcijom uzrokovane *Candidom*, ali novije studije nisu uspjele ovu povezanost potvrditi (22). Intestinalna kolonizacija, te serološki testovi za *Candida* infekciju nisu bili različiti u odraslih ispitanika s KU u usporedbi sa zdravim kontrolama (23). Masivnu infekciju *Candidom* ipak je nužno liječiti.

Alergijska reakcija tip I na hranu predstavlja rijedak etiološki čimbenik nastanka kronične urtikarije s izbijanjem urtika svakodnevno ili gotovo svakodnevno. U slučaju povremene pojave urtika ona je moguća, a anamnestički podaci ključni su u postavljanje sumnje i dijagnoze. Suprotno tome pseudoalergeni iz hrane, kao što su umjetni konzervansi, boje, aditivi te aromatski spojevi iz hrane mogu inducirati ili češće pogoršavati simptome u bolesnika s kroničnom urtikarijom. Spomenuta preosjetljivost ne dokazuje se PRICK testom ili određivanjem specifičnih IgE protutijela jer se ne radi o reakcijama posredovanim IgE protutijelima. Isključivanjem suspektnih namirnica iz hrane, odnosno dijete koje isključuju pseudoalergene iz hrane (konzervansi, aditivi, vazoaktivne supstance kao što je histamin ili neki prirodni sastojci pojedinog voća ili povrća, te začini), pokazale su se učinkovite u nekih bolesnika s KU (24).

Zbog često neopravdanog povezivanja konzumacije različite hrane s nastankom simptoma u djece s kroničnom urtikarijom roditelji često inzistiraju na alergološkim testiranjama. Detaljna anamneza nužna je pri odluci je li i na što je pojedino dijete potrebno testirati. Lijekovi predstavljaju rijetke okidače u nastanku kronične urtikarije u djece. U djece s KU važno je utvrditi moguću izloženost bolesnika okolišnim alergenima, čime se mogu identificirati potencijalni trigeri.

Utvrđena je npr. povezanost alergije na brezu s pojavom urtika. Pretpostavlja se da u osoba preosjetljivih na pelud breze konzumacija hrane, na koju postoji

unakrsna preosjetljivost s peludi breze, može biti trigger za kontinuirano izbijanje urtika (25). U značajnog broja djece s kroničnom urtikarijom utvrđena su IgG protutijela usmjerena protiv receptora visokog afiniteta za IgE (FcεRI) ili na sama protutijela IgE klase. Prisustvo navedenih protutijela upućuje na kroničnu autoimunu urtikariju. Učestalost kronične autoimune urtikarije ista je u djece i odraslih i iznosi oko 30-60% kroničnih urtikarija (26-28).

U dokazivanju autoimune urtikarije koristi se autologni kožni serumski test (Autologous Serum Skin Test - ASST) koji međutim nije specifičan i služi za otkrivanje prisustva histamin-oslobađajućeg čimbenika u serumu bolesnika. U zdravih osoba, te bolesnika koji nemaju kroničnu urtikariju ovaj test je najčešće negativan, iako se u publikacijama nalaze različiti postotak pozitivnih rezultata, naročito u djece (4). Pozitivan rezultat češće se opisuje u osoba s respiratornim alergijama te u onih koji imaju multiplu intoleranciju na lijekove. U ostalim kroničnim urtikarijama ovaj je test najčešće negativan (29). Negativan rezultat ASST ima međutim visoku negativnu prediktivnu vrijednost u bolesnika s kroničnom urtikarijom. Test se mora izvoditi uz najveću pažnju da se serum ne bi dao drugoj osobi, te time prenijela infekcija.

Postoje dokazi o povezanosti kronične urtikarije, naročito u bolesnika s pozitivnim ASST, i autoimunih bolesti kao što su autoimuni tiroiditis, celijakija, dijabetes melitus tip I, reumatoidni artritis, kao i povećane učestalosti laboratorijskih markera autoimunosti kao što su antinuklearna protutijela, antitiroidna protutijela te reuma faktor u odraslih ali i u djece (30, 31). U djece s kroničnom urtikarijom, u koje se utvrde tirodina protutijela, vrlo vjerojatno se radi o kroničnoj autoimunoj urtikariji. Takva djeca najčešće su eutiroidna, ali ih je svakako nužno pratiti zbog mogućeg razvoja hipo- ili hipertireoze (31).

Postoje izvještaji o povezanosti kronične urtikarije i celijakije. U djece u koje se postavi dijagnoza celijakije dijeta bez glutena poboljšava i simptome urtikarije (32).

Na moguću genetsku uvjetovanost u patogenezi kronične urtikarije upućuje jaka pozitivna korelacija s pojedinim HLA klase II. U bolesnika s kroničnom urtikarijom i pozitivnim ASST nađena je povećana učestalost HLADR4 a to je i HLA genotip koji je povezan s autoimunim bolestima općenito (33).

FIZIKALNE URTIKARIJE

U svakog djeteta s urtikarijom potrebno je detaljnom anamnezom, te po potrebi jednostavnim testovima isključiti fizikalnu urtikariju. Učestalost urtikarija uvjetovanih fizikalnim čimbenicima u dječjoj je dobi niska, te se procjenjuju da na njih otpada oko 5-10% od svih urtikarija (34). Najčešći oblici fizikalnih urtikarija u djece su dermografizam te urtikarija na hladnoću, dok se ostale dijagnosticiraju u manje od 1% (35).

Urtikarija na hladnoću se definira kao urtikarijela reakcija po izlaganju hladnoći odnosno pri naglom padu temperature okoline. Urtike se mogu pojaviti ubrzo ili kasno po izlaganju hladnoći, a mogu biti lokalizirane te generalizirane. U djece s ovom urtikarijom nakon izlaganja hladnom zraku, prskanju s hladnom vodom ili pri plivanju u hladnoj vodi javlja se crvenilo, otok, urtike i svrbež.

Opći simptomi kao što su glavobolja, umor, povraćanje, proljev te dispneja često se opisuju, naročito ako je hladnoći izložena velika površina kože kao npr. pri kupanju u hladnoj vodi. Ovaj oblik urtikarije može se prenijeti serumom, ali čimbenik koji je za to odgovoran za sada nije poznat (36). Prisustvo krioglobulina, hladnih aglutinina i kriofibrinogena rijetko se dokazuje u ovih bolesnika.

Dijagnoza se postavlja testom s kockicom leda koja se stavlja u vrećicu nepropusnu za vodu, te drži prislonjena na koži bolesnika tijekom 10-15 minuta. Nakon nekoliko minuta, koje su potrebne da se koža ponovno zagrije na mjestu gdje je bila prislonjena kockica leda, razvija se urtika. U osoba koje imaju istovremeno i dermografizam ruka se djeteta uroni u hladnu vodu (40°C) kako bi se izbjegla lažno pozitivna reakcija (37).

Liječenje se sastoji od izbjegavanja izlaganja hladnoći. Iznimno je važno da se djeca s dijagnostičnom urtikarijom na hladnoću ne kupaju u bazenima ili moru bez nadzora. U težim oblicima nužna je primjena antihistaminika.

Urtikarija izazvana pritiskom (delayed pressure urticaria) je u djece po nekim autorima uvijek pridružena kroničnoj (spontanoj) urtikariji dok je u odraslih ta udruženost utvrđena u oko 40% bolesnika (37, 38). Promjene se sastoje od urtika koje svrbe ili bolnih infiltrata koji se pojavljuju na mjestima pritiska od pojasa, na tabanima, dlanovima ili koljenima nakon klečanja. Urtike karakteristično ne nastaju neposredno nakon pritiska, već najčešće nakon dva sata, a traju dugo, obično barem 24 sata.

Dijagnoza se postavlja opterećenjem kože utezima (najčešće ramena) obješenih na remenje, a nalaz se očitava nakon 4 sata. Najvažnije je razlikovanje ovog entiteta od urtikarije vaskulitisa u koje urtike mogu nastajati na mjestima pritiska, a tipično regrediraju nakon trajanja od barem 24 sata. Za isključivanje urtikarija vaskulitisa ponekad je nužna biopsija kože.

Ovaj oblik urtikarije slabo reagira na antihistaminike.

Solarna urtikarija je rijetka u odraslih, a u djece se još rjeđe susreće (39). Obilježena je pojavom crvenila, urtika popraćenih svrbežom kože neposredno po izlaganju suncu, nakon 1.-2. minute. Regresija simptoma nastaje najčešće nakon pola sata do sat vremena. Opći su simptomi rijetko zabilježeni. Spektar koji izaziva pojavu urtika varira od UVB zra-ka do vidljivog dijela spektra. U diferencijalnoj je dijagnozi nužno prvenstveno isključiti polimorfnu erupciju na svjetlo kod koje promjene na koži izbijaju obično nakon nekoliko sati po izlaganju suncu, a osip traje i nekoliko dana, te urođene genodermatoze obilježene fotosjetljivošću (npr. eritropoetska protoporfirija). Liječenje se sastoji od izbjegavanja izlaganju suncu, te primjene zaštitnih preparata s filterima od UVA i UVB svjetla, kao i primjene antihistaminika.

Urtikariju izazvanu topline potrebno je razlikovati o kolinergične urtikarije jer je ona izazvana direktnim kontaktom kože s toplim objektom ili zrakom. Potrebna temperatura obično je iznad 38°C.

Dermografizam obilježava pojavu crvenila i urtika najčešće linearnog izgleda nakon laganog grebanja po koži. Opisano se javlja unutar nekoliko minuta po stimulaciji kože i treba ga razlikovati od pojave običnog crvenila ili blijedog traga tzv. blijedog dermatitisa u osoba s atopijskim dermatitisom. Urtike se izazivaju na leđima ili podlaktici laganim povlačenjem tupog predmeta po koži. Dermografizam je relativno rijedak u djece, ali predstavlja jednu od najčešćih fizikalnih urtikarija (35, 40).

Etiologija nije poznata, a promjene mogu perzistirati i nekoliko godina. Urtika po izbijanju regredira najčešće unutar 30 minuta, po čemu se dermatografizam razlikuje od urtikarije na pritisak, u koje se urtike javljaju nekoliko sati po stimulaciji kože, a traju i dulje od 24 sata. Degranulacija mastocita i oslobađanje histamina ključni je patofiziološki mehanizam nastanka dermatografizma, iako je možda uključen i nepoznati cirkulirajući čimbenik (41).

Pri postavljanju dijagnoze dermatografizma nužno je informirati roditelje da dermatografizam s vremenom regredira, a da dijeta, alergološka testiranja ili druge pretrage nisu potrebne. U liječenju se prepisuju nesesdirajući antihistaminici, a važno u odluci o terapiji svakako je intenzitet svrbeža u malog bolesnika.

Urtikarija/angioedem izazvan vibracijom predstavlja iznimno rijetku vrstu urtikarije koja se javlja u odraslih koji rade pneumatskim bušilicama.

OSTALE VRSTE URTIKARIJA

Kolinergična urtikarija je učestalija u starije djece i adolescenata u usporedbi s malom djecom. U jednom se istraživanju na 226 djece s kroničnom urtikarijom spominje učestalost od 2,6% (35). Izbijanje sitnih papula i urtika promjera do 2 mm, koje su okružene crvenilom, najčešće je provocirano tjelesnim napo-

rom, topline (kupanje ili tuširanje u toploj vodi), te ponekad stresom ili konzumacijom začinjene hrane. Promjene su lokalizirane na mjestima gdje su znojnice gušće raspoređene, kao što je vrat, trup, pregibi koljena i laktova ili unutrašnja strana bedara. Karakterističan je intenzivan svrbež, a osip se može proširiti na cijelo tijelo. Ponekad su pridruženi i opći simptomi u vidu glavobolje, sinkope ili piskanja, a moguć je i angioedem. Izbijanje kožnih promjena posljedica je kolinergične stimulacije znojnice i otpuštanja histamina, te simptome mogu ublažiti antikolinergični lijekovi i antihistaminici (42). Kolinergičnu urtikariju treba razlikovati od naporom inducirane anafilaksije koja je često inducirana ingestijom specifične ili teške hrane prije tjelesnog napora (43).

Urtikarija izazvana vodom (akvagen urtikarija) iznimno je rijedak oblik urtikarije u koje lezije odgovaraju onima u kolinergičnoj urtikariji. Mehanizam nastanka nije točno poznat ali se pretpostavlja da voda u rožnom sloju kože oslobađa u vodi topivi alergen, koji uzrokuje reakciju. Opisana je u mladih osoba.

Kontaktna urtikarija se očituje nastankom urtika na mjestima kontakta kože s kemijskom supstancom. Najčešći okidači su neke namirnice, biljke, kozmetički proizvodi i tekstil.

Urtikarija/anafilaksija izazvana tjelesnim naporom rijetko se opisuje u literaturi i u nekim je slučajevima povezana s prethodnom konzumacijom određene hrane, najčešće morskih plodova i pšeničnog brašna (43, 44).

DIJAGNOSTIČKA OBRADA

U svakog djeteta s urtikarijom važna je vrlo detaljna anamneza. Ona mora uključivati podatke o vremenu pojave simptoma, učestalosti i trajanju urtika, dnevnoj varijaciji intenziteta simptoma, obliku, veličini i lokalizaciji urtika, intenzitetu svrbeža, te mogućem pridruženom angioedemu. Nerijetko se akutna urtikarija javlja tijekom infekcije, a moguća je pridruženost, najčešće respiratornih te gastrointestinalnih simptoma. Pri pojavi urtikarije nužno je isključiti

anafilaksiju koja zahvaća ostale organske sustave, te zahtijeva hitnu intervenciju i hospitalizaciju.

Ciljano treba pitati da li je dijete uzimalo lijekove, naročito nesteroidne protuupalne preparate, multivitamine, homeopatske pripravke, te da li je prethodno cijepljeno. Važan je podatak o sumnjama roditelja na moguće trigere (hrana, tjelesni napor, izlaganje hladnoći, pritisak, trljanje kože). U starije je djece moguća povezanost s menstrualnim ciklusom, pušenjem, konzumacijom alkohola i stresom. Važna je i osobna te obiteljska anamneza o pojavi urtikarije i atopijskih bolesti.

Pregled djeteta mora biti detaljan i svakako uključivati test za dermatografizam. Dijagnostička se obrada indicira ovisno o anamnezi. Pri sumnji na fizikalnu urtikariju planiraju se odgovarajući dijagnostički postupci za njeno dokazivanje. Kod djece s fizikalnom urtikarijom nije potrebno nastaviti s daljnjom dijagnostičkom obradom. Korisno je vođenje dnevnika o izbijanju urtika, te bilježenje mogućih trigera kao što je unos pojedine hrane, lijekova ili fizička aktivnost.

Laboratorijske pretrage u djece s kroničnom urtikarijom kao što su SE, kompletna krvna slika, mokraća i jetreni enzimi većinom se rutinski određuju. Pretrage usmjerene na dijagnosticiranje virusnih, bakterijskih ili parazitskih infekcija moraju biti rukovođene anamnezom, kliničkim nalazom, te inicijalnim pretragama npr. eozinofilija. U slučaju akutne urtikarije u febrilnog djeteta nužno je svakako isključiti infekciju s beta hemolitičkim streptokokom grupe A te *Mycoplasma pneumoniae*. U slučaju patoloških rezultata funkcionalnih jetrenih pretraga nužna je daljnja serološka obrada, prvenstveno na hepatitis A, B i C.

U djeteta s KU indicirano je odrediti tiroidna protutijela i hormone štitnjače (dovoljno je odrediti TSH), te isključiti glutensku enteropatiju (protutijela na tkivnu transglutaminazu, endomizijska IgA protutijela), te po potrebi, u slučaju pozitivnih nalaza i biopsiju crijeva. ASST upućuje na autoimunu kroničnu urtikariju. Antinuklearna protutijela nu-

žno je odrediti samo pri sumnji na bolesti vezivnog tkiva. Biopsija kože indicirana je ako postoji sumnja na urtikarija vaskulitis, naročito ako pojedine urtike traju dulje od 24 sata. Insuficijencija C1 inhibitora nije povezana s nastankom urtikarije nego samo angioedema. U bolesnika s izoliranim angioedemom određuju se C4 i C1 inhibitor koji su sniženi. U slučaju sumnje na urtikarija vaskulitis određuju se C3 i C4 komponente komplementa, te biopsija kože.

Vrijednosti su triptaze više u aktivnoj kroničnoj urtikariji u usporedbi sa zdravim osobama te bolesnika s atopijom. Detektirane su više vrijednosti i u autoimunoj kroničnoj urtikariji u usporedbi s idiopatskom KU. Nađena je i korelacija s težinom kliničke slike, odnosno s aktivnosti bolesti (45). Alergološka obrada mora biti ciljana, a nerijetko su korisnije eliminacijske dijete te ekspozicijski testovi u detektiranju nepodnošljivosti na određene namirnice, jer se češće radi o reakcijama koje nisu posredovane IgE protutijelima.

LJEČENJE

Prvi preduvjet liječenja je prepoznavanje uzroka ili trigera simptoma u svakog pojedinog bolesnika. Ako je uzrok infektivni agens potrebna je odgovarajuća antimikrobna terapija. U slučaju sumnje na lijek, kao provocirajućeg čimbenika, što je daleko češće u odraslih bolesnika, isključivanje dotičnog lijeka dovest će do regresije simptoma. U slučaju fizikalnih urtikarija nužno je izbjegavanje fizikalnih okidača bolesti (hladnoća, pritisak, UV svjetlo). Alergija na hranu uvjetovana IgE protutijelima može biti okidač akutne urtikarije, ali je rijedak čimbenik nastanka u djece s kroničnom urtikarijom. Kad se postavi sumnja ili se dijagnoza potvrdi, dotičnu je namirnicu nužno u potpunosti izostaviti iz prehrane. U slučaju da su simptomi uvjetovani IgE protutijelima na neku namirnicu, isključivanjem iste, tegobe regrediraju brzo, već nakon 24-48 sati.

Pseudoalergijske reakcije na sastojke hrane, koje nisu posredovane IgE protutijelima, mogu biti razlogom pogoršanja simptoma u djece s kroničnom urtikarijom. U ovih bolesnika prehrana koja

sadrži smanjenu količinu ili je bez prirodnih i umjetnih pseudoalergena, može biti od koristi. Ovakva dijeta daje učinak kasno, obično tek nakon 3 tjedna, te ju se savjetuje provoditi tijekom 3-6 mjeseci (46). Većina simptoma u bolesnika s urtikarijom uzrokovana je medijatorima porijeklom iz mastocita, uglavnom histaminom koji djeluje na H1 receptore. U liječenju akutne i kronične urtikarije stoga se koriste prvenstveno H1 antihistaminici. Epinefrin može dovesti do regresije simptoma vrlo brzo, ali je istovremeno njegovo djelovanje kratko. U nekim slučajevima kronične urtikarije obilan stanični upalni infiltrat, razlogom je slabog odgovora na antihistaminike, te je indicirana kratkotrajna primjena kortikosteroida.

Antihistaminici se koriste u liječenju urtikarije od 1950. godine. Prva generacija antihistaminika imala je značajnu antikolinergičnu i sedativnu aktivnost koja je trajala i do 12 sati za razliku od antipruritičkog učinka koji je trajao do 6 sati. Osim toga opisivane su, ovisno o preparatu, brojne intereakcije s različitim drugim lijekovima. Antihistaminici nove generacije imaju bolju učinkovitost i dulje vrijeme djelovanja, uglavnom ne djeluju sedativno, te nemaju ni antikolinergični učinak.

U liječenju urtikarije u odraslih bolesnika preporučuje se primijeniti neki od novih nesesdirajućih antihistaminika, koji imaju bolju podnošljivost i ne uzrokuju nuspojave koje su bile povezane s primjenom sedirajućih antihistaminika. Dodatna protuupalna svojstva pojedinih antihistaminika nove generacije moguće imaju značaj u liječenju kronične urtikarije, ali vrijednost navedenog djelovanja za sada nije kvantificirana (47). Kombinacija dva antihistaminika možda poboljšava kontrolu bolesti, npr. prepisivanje dva različita nesesdativna antihistaminika ili ujutro jednog nesesdativnog, a na večer sedativnog antihistaminika kratkog djelovanja.

U svijetu su za djecu od 6. mjeseca života odobreni cetirizine, levocetirizine, desloratadine i fexofenadine koji svi pripadaju drugoj genereaciji antihistaminika. Za liječenje urtikarije u djece mlađe od 6 mjeseci za sada nema odo-

brenog antihistaminika druge generacije. Unatoč činjenici da su antihistaminici prve generacije značajno dulje u upotrebi te se neki primjenjuju i u djece mlađe od 6 mjeseci (na našem tržištu dimetinden maleat) preporuča se prepisivati antihistaminike druge generacije (46). U liječenju kronične urtikarije odraslih nerijetko su potrebne više doze, te se preporučuje primjena antihistaminika druge generacije u dozama i do četiri puta većim od uobičajenih, kako bi se postigla bolja kontrola simptoma (46). U djece s kroničnom urtikarijom koja ne reagira na uobičajene doze antihistaminika također se preporučuje pokušati povećati dozu antihistaminika druge generacije (46).

Postoje izvješća o boljoj kontroli simptoma u bolesnika na kombiniranoj terapiji antihistaminikom i antagonistima leukotrijenskih receptora (48-50). Kratkotrajna oralna terapija kortikosteroidima često je opravdana u djece s akutnom urtikarijom, te u akutnim egzacerbacijama kronične urtikarije, ako se simptomi ne smiruju uz maksimalne doze H1 antihistaminika. Dugotrajno liječenje s oralnim kortikosteroidima nikako se ne preporučuje. Ciklosporin se također pokazao učinkovit u liječenju kronične urtikarije u odraslih, što je vjerojatno posljedica njegovog direktnog učinka na otpuštanje upalnih medijatora iz mastocita. Iskustva u djece su skromna, a zbog brojnih nuspojava indiciran je samo u najtežim slučajevima kronične urtikarije u djece (51).

Slična su ograničenja i u prepisivanju drugih lijekova (dapson, metotrexat, interferon) te i.v. imunoglobulina i antagonista faktora nekroze tumora alfa - TNF α , za koje postoje samo nekontrolirana izvješća o pozitivnom učinku(52-55). Omalizumab (antiIgE protutijelo) se u nekim studijama pokazao također učinkovit u liječenju bolesnika s kroničnom urtikarijom. (56).

ZAKLJUČAK

Dijagnoza urtikarije česta je u ordinacijama pedijatarata, dermatologa kao i alergologa. U djece je daleko veća učestalost akutne urtikarije dok je kronična urtikarija rijetka. U djece s akutnom urtikarijom važno je isključiti infekci-

ju, naročito onu uzrokovanu piogenim streptokokom. Hrana i lijekovi rjeđi su etiološki čimbenici nastanka urtikarija. U slučaju spontane kronične urtikarije nužna je detaljnija dijagnostička obrada. Osnova liječenja je eliminacija trigera te antihistaminici druge generacije.

LITERATURA

- Mortureux P, Leaute-Labreze C, Legrain-Li-fermann V. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. Arch Dermatol 1998; 134: 319-23.
- Legrain V, Taieb A, Sage T. Urticaria in infants: a study of forty patients. Pediatr Dermatol 1990; 7: 101-7.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Grattan CEH, Greaves MW, Henz BM, i sur. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2006; 61: 316-20.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Gimenez-Arnau A i sur. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009; 64: 1417-26.
- Shah KN, Honig PJ, Yan AC. "Urticaria multiforme": a case series and review of acute annular urticarial hypersensitivity syndromes in children. Pediatrics 2007; 119 (5): 1177-83.
- Plumb J, Norlin C, Young PC. Utah pediatric practice based research network. Exposure and outcomes of children with urticaria seen in a pediatric practice-based research network. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 1017-21.
- Tzu-Hsuan L, Yan-Ren L, Kuo-Chia Y, Chu-Chung C, Yu-Jun C, Han-Ping W. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. Pediatr Neonatol 2008; 49 (3): 58-64.
- Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. Pediatr Dermatol 2004; 21: 102-8.
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infection. Allergy Asthma Clin Immunol 2009; 5 (10): 1-12.
- Zuberbier T. Urticaria. Allergy 2003; 58: 1224-34.
- Bilbao A, Garcia IM, Pocheville I, Gutierrez C, Corral JM, Samper A, i sur. Roundtable: urticaria in relation to infection. Allergol Immunopathol (Madr) 1999; 27: 73-85.
- Hass N, Birkle-Berlinger W, Krone B, Henz BM. Seasonal variations in the incidence of acute urticaria in children-possible implications regarding pathogenesis. Allergologie 2004; 27: 35-9.

- Schuller DE, Elvey SM. Acute urticaria associated with streptococcal infection. Pediatrics 1980; 65: 592-6.
- Kano Y, Mitsuyama Y, Hirahara K, Shiohara T. Mycoplasma pneumoniae infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura and acute urticaria in a single family. J Am Acad Dermatol 2007; 57: 33-5.
- Liu T-H, Lin Y-R, Yang K-C, Tsai Y-G, Fu Y-C, Wu T-K, Wu H-P. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 1043-51.
- Bailey E, Shaker M. An update on childhood urticaria and angioedema. Curr Opin Pediatr 2008; 20: 425-30.
- Huang SW, Borum PR. Study of skin rashes after antibiotic use in young children. Clin Pediatr 1998; 37: 601-8.
- Huang SW. Acute urticaria in children. Pediatr Neonatol 2009; 50 (3): 85-7.
- Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. AJR Am J Roentgenol 2007; 188: 1643-7.
- Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. N Engl J Med 2002; 346: 175-9.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, i sur. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clinical and Experimental Allergy 2007; 37 (5): 631-50.
- Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 465-74.
- Ergon MC, Iknur T, Yucesoy M, Ozkan S. Candida spp. colonisation and serum anticandidal antibody levels in patients with chronic urticaria. Clin Exp Dermatol 2007; 32: 40-3.
- Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, Zuberbier T, Maurer M. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. Allergy 2010; 65: 78-83.
- Hesselmar B, Eriksson B, Aberg N. Urticaria is associated with birch-pollen sensitization. Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 692-5.
- Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, Platzer MH, Rizzi D, Lospalluti ML, i sur. High prevalence of autoimmune urtiacria in children with chronic urticaria. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 922-7.
- Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, Johar A, Brown G, Weinberg EG, i sur. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 341-4.

- Kilic G, Guler A, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 837-42.
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CEH. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. Allergy 2009; 64: 1256-68.
- Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME. Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? J Invest Allergol Clin Immunol 2001; 11: 16-20.
- Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. Arch Dis Child 2003; 88: 517-9.
- Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, Comisi F, Vita D, Barberio G, i sur. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 428-32.
- Oztas P, Onder M, Gonen S, Oztas MO, Soylemezoglu O. Is there any relationship between human leukocyte antigen class II and chronic urticraia? (Chronic urticaria and HLA class II) Yonsei Med J 2004; 45: 392-5.
- Novembre E, Cianferoni A, Mori F, Barni S, Calogero C, Bernardini R i sur. Urticaria and urticaria related skin conditions/disease in children. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2008; 40: 5-13.
- Volonakis M, Katsarou-Katsari A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. Ann Allergy 1992; 69: 61-5.
- Misch K, Black AK, Greaves MW, Almosauri T, Stanworth DR. Passive transfer of cold urticaria to monkeys. Acta Derm Venereol (Stockh) 1983; 63: 163-4.
- Greaves MW. Chronic urticaria in childhood. Allergy 2000; 55: 309-20.

- Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. The diagnosis and incidence od delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. J Am Ac Dermatol 1993; 24: 954-8.
- Harris A, Burge SM, George SA. Solar urticaria in an infant. Br J Dermatol 1997; 136: 105-7.
- Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and aetiology. Ann Allergy 1983; 51: 161-5.
- Murphy GM, Zollman PE, Greaves MW, Winkelmann RK. Symptomatic dermatographism (facititious urticaria); passive transfer experiments from human to monkey. Br J Dermatol 1987; 116: 801-4.
- Herxheimer A. The nervous pathway mediating cholinergic urticaria. Clin Sci 1956; 15: 195-205.
- Teo SL, Gerez IF, Ang EY, Shek LP. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis- A review of 5 cases. Ann Acad Med Singapore 2009; 38: 905-9.
- Du Toit. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 455-63.
- Ferrer N, Nunez-Cordoba JM, Luquin E, Grat-tan CE, De la Borbolla, Sanz ML, Schwartz LB. Serum total tryptase levels are increased in patients with active chronic urticaria. Clin Exp Allergy 2010; 40 (12): 1760-6.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. Allergy 2009; 64: 1427-43.
- Simons FE. Advances in H1-antihistamines. N Eng J Med 2004; 351: 2203-17.
- Nettis E, Colanardi MC, Paradiso MT, Ferrannini A. Desloratadine in combination with

- montelukast in the treatment of chronic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1401-7.
- Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a single-blind, placebo-controlled, crossover clinical study. J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 484-8.
- Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 370-6.
- Vena GA, Cassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P. Cyclosporin in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 705-9.
- Pereira C, Tavares B, Carrapatoso I, Loureiro G, Faria E, Machado D i sur. Low-dose intravenous gammaglobulin in the treatment of severe autoimmune urticaria. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007; 39: 237-42.
- Dodig S, Richter D. Chronic autoimmune urticaria in children. Acta Dermatovenerol Croat 2008; 16 (2): 65-71.
- Jurakić Tončić R, Lipozenčić J, Marinović B. Treatment of chronic urticaria. Acta Dermatovenerol Croat 2009; 17 (4): 305-22.
- Magerl M, Philipp S, Manasterski M, Friedrich M, Maurer M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF alpha. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 752-4.
- Spector SL, Tan RA. Effect of omalizumab on patients with chronic urticaria. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 99: 190-3.

Summary

THE ENIGMA OF URTICARIA IN CHILDHOOD

S. Murat-Sušić, K. Husar, L. Kotrulja, N. Puizina-Ivić, M. Skerlev

Urticaria is a frequent disease, especially in children. It is important to differentiate spontaneous acute and chronic urticaria from physical and other urticaria types, which usually have a chronic course. In children with acute urticaria it is important to exclude infections, especially those caused by pyogenic streptococcus. Food and drugs are much less frequently involved. In cases of chronic, spontaneous urticaria the laboratory workup should be more extensive. Detailed history and physical examination are important in order to determine physical urticaria in a child or an eliciting factor. In treatment, besides elimination of an eliciting factor, in cases in which it is detected, H1-nonsedating antihistamines are the most important. Current recommendations for adults with chronic urticaria suggest increasing the dosage of H1-nonsedating antihistamines up to four-fold. In children it is also recommended to increase the dosage in order to control symptoms, while other medications are reserved in patients with poorly controlled disease.

Descriptors: URTICARIA, PYOGENIC STREPTOCOCCUS, ANTIHISTAMINES